

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-500110

(P2000-500110A)

(43) 公表日 平成12年1月11日(2000.1.11)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	P I	チーコード(参考)
C 0 1 B 25/32		C 0 1 B 25/32	P
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	J

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願平9-518324
(86) (22) 出願日 平成8年11月7日(1996.11.7)
(85) 翻訳文提出日 平成10年5月7日(1998.5.7)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 1 7 8 7 1
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 1 7 2 8 5
(87) 国際公開日 平成9年5月15日(1997.5.15)
(31) 優先権主張番号 0 8 / 5 5 4 , 8 1 7
(32) 優先日 平成7年11月7日(1995.11.7)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 エテックス コーポレイション
アメリカ合衆国 02139 マサチューセツ、ケンブリッジ、シドニー ストリート 38
(72) 発明者 リー、ドースク ディー、
アメリカ合衆国 02146 マサチューセツ、ブルックライン、ロングウッド アベニュー 50、アパートメント 518
(72) 発明者 レイ、クリスティアン
フランス国 エフ31320 カスタネ、オー
ルビル、リウーディ レダム
(74) 代理人 弁理士 倉内 基弘 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低温リン酸カルシウムアパタイト及びその製造方法

(57) 【要約】

低結晶度リン酸カルシウムアパタイトを製造する方法において、低結晶度リン酸カルシウムを、カルシウム及びホスフェートイオンを含む水溶液から沈殿させ、溶液から捕集し、及び結晶成長を最小にしかつリン酸カルシウムアパタイトへの転化を助成するように選ぶ相対湿度及び温度において脱水する又は結晶成長を最小にしかつリン酸カルシウムアパタイトへの転化を助成するように凍結乾燥させる。生成するリン酸カルシウムアパタイトは、それぞれ、強さ、多孔度及び生物吸収性の増大したブロック固体又は粉末である。

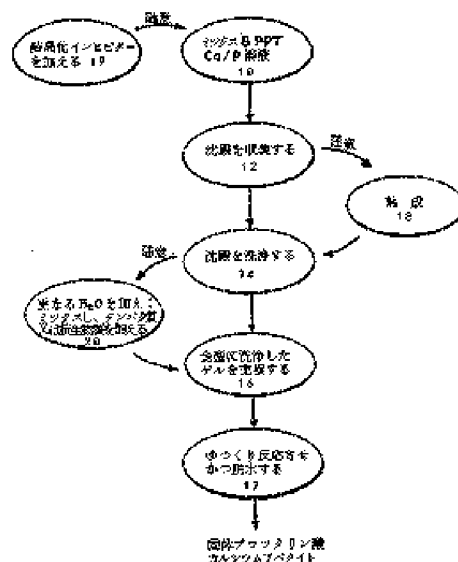


FIG. 1

【特許請求の範囲】**1. 下記：**

カルシウム及びホスフェートイオンを含む水溶液から低結晶度リン酸カルシウムを沈殿させ；

低結晶度リン酸カルシウムを溶液から捕集し；及び

低結晶度リン酸カルシウムを、結晶成長を最小にしかつリン酸カルシウムアパタイトへの転化を助成するように選ぶ相対湿度及び温度において脱水することを含む低結晶度リン酸カルシウムアパタイトの製造方法。

2. 更に低結晶度リン酸カルシウムを金型中にキャストした後に脱水することを含む請求項1の方法。

3. 水溶液を、カルシウム対ホスフェート比約1.3～1.7の範囲をもたらしように選ぶ請求項1の方法。

4. 水溶液を、カルシウム対ホスフェート比約1.5～1.68の範囲をもたらしように選ぶ請求項1の方法。

5. 沈殿を、更にカーボネートイオンを含む水溶液で実施する請求項1の方法。

6. 水溶液が、pH約6.0～約8.5の範囲である請求項1の方法。

7. 水溶液が、pH約7.3～約7.5の範囲である請求項1の方法。

8. カルシウム及びホスフェートイオンを、速い添加によって水溶液中に導入する請求項1の方法。

9. カルシウム及びホスフェートイオンを、滴定によって水溶液中に導入する請求項1の方法。

10. 捕集の工程を、ろ過、遠心分離及び沈降からなる群より選ぶ請求項1の方法。

11. 水溶液が、更に結晶化インヒビターを含む請求項1の方法。

12. インヒビターが、カルシウム及びホスフェートイオン源の合計の乾燥重量の約0.5重量％～約3.0重量％の範囲で存在する請求項11の方法。

13. インヒビターを、カーボネートイオン、マグネシウムイオン、及びピロ

ホスフェートイオンからなる群より選ぶ請求項11の方法。

14. 更に、下記：

低結晶度リン酸カルシウムを水曜液中で熟成した後に捕集する

ことを含む請求項1又は11の方法。

15. 熟成を、実質的に子供の骨と同様な組成を有するリン酸カルシウムゲル得る程の時間実施する請求項14の方法。

16. 熟成を、実質的に成人の骨と同様な組成を有するリン酸カルシウムゲル得る程の時間実施する請求項14の方法。

17. 熟成を、実質的に年配者の骨と同様な組成を有するリン酸カルシウムゲル得る程の時間実施する請求項14の方法。

18. リン酸カルシウムアパタイトを約1時間～約1年の範囲の時間熟成する請求項14の方法。

19. リン酸カルシウムアパタイトを約2週間～約6カ月の範囲の時間熟成する請求項14の方法。

20. 脱水の工程を、温度約1°～約50℃の範囲で実施する請求項1又は11の方法。

21. 脱水の工程を、温度約1°～約50℃の範囲で実施する請求項14の方法。

22. 脱水の工程を、温度約4°～約37℃の範囲で実施する請求項1の方法。

23. 低結晶度リン酸カルシウムを脱水する工程が、温度約1°～約50℃の範囲でRH約55%～約99%の範囲内に調節した湿度において脱水することを含む請求項1又は11の方法。

24. 低結晶度リン酸カルシウムを脱水する工程が、温度約1°～約50℃の範囲でRH約55%～約99%の範囲内に調節した湿度において脱水することを含む請求項14の方法。

25. 低結晶度リン酸カルシウムを脱水する工程が、25℃においてRH約60%～約70%の範囲内に調節した湿度において脱水することを含む請求項1又は11の方法。

26. 脱水の工程を、約1週間～約1年の範囲の時間実施する請求項1又は11の方法。

27. 脱水の工程を、約1週間～約1年の範囲の時間実施する請求項14の方法。

28. 脱水の工程を、約2週間～約6カ月の範囲の時間実施する請求項1又は11の方法。

29. 脱水の工程を、約3週間～約4週間の範囲の時間実施する請求項1又は11の方法。

30. 脱水の工程を、リン酸カルシウムアパタイトをブロック固体の形態でもたらしように選ぶ請求項1又は11の方法。

31. 更に生活性な分子をリン酸カルシウムアパタイト中に入れる工程を含む請求項1の方法。

32. 生活性な分子を、捕集した沈殿に加えた後に脱水する請求項31の方法。

33. 生活性な分子を水溶液に加える請求項31の方法。

34. 生活性な分子を骨再生タンパク質、及び抗生物質及びその助剤からなる群より選ぶ請求項31の方法。

35. 下記：

カルシウム及びホスフェートイオンを含む水溶液から低結晶度リン酸カルシウムを沈殿させ；

低結晶度リン酸カルシウムを溶液から捕集し；及び

捕集した低結晶度リン酸カルシウムを、結晶成長を最小にしかつリン酸カルシウムアパタイトへの転化を助成するように凍結乾燥させることを含む低結晶度リン酸カルシウムアパタイトの製造方法。

36. 請求項1、11又は31の方法に従って製造される低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

37. 請求項14の方法に従って製造される低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

38. 多孔度約30 Å～約100 Åの範囲及び硬度約20 VHN～約40 VH

Nの範囲を有する固体ブロック物質として特性表示される低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

39. 更に、多孔度約30 Å～約100 Åの範囲を有することを特徴とする請求項36の低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

40. 更に、硬度約20 VHN～約40 VHNの範囲を有することを特徴とする請求項36の低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

41. 更に、多孔度約30 Å～約100 Åの範囲を有することを特徴とする請求項37の低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

42. 更に、硬度約20 VHN～約40 VHNの範囲を有することを特徴とする請求項37の低結晶度リン酸カルシウムアパタイト。

【発明の詳細な説明】

低温リン酸カルシウムアパタイト及びその製造方法

発明の分野

本発明は、人又は動物の移植物質としてを含む種々の用途を有する合成リン酸カルシウムアパタイトに関する。発明は、更に、高い機械的強度及び多孔度のリン酸カルシウムアパタイトに関する。

発明の背景

リン酸カルシウムは、硬組織（硬骨、軟骨、歯エナメル質及び象牙質）の主成分である。自然発生の骨ミネラルは、ヒドロキシアパタイト構造を有するナノメートルサイズの結晶性不良なリン酸カルシウムで造られている。しかし、骨ミネラルの組成は、Ca/P原子比1.67を有する理想的な化学量論的結晶性ヒドロキシアパタイトである $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ と違って、相当に異なっていて、下記式によって表わされ得る：



骨ミネラルの非化学量論は、主に、三価の PO_4^{3-} イオンに代わられる CO_3^{2-} や HPO_4^{2-} のような二価イオンが存在することによる。 HPO_4^{2-} や CO_3^{2-} イオンによる置換は、Ca/P比の変化を生じ、Ca/P比は年齢や骨の場所に大きく依存して1.50～1.70の範囲になり得る。Ca/P比は、骨の加齢の間に増大するのが普通であり、このことは、骨が古くなる程、カーボネート種の量が増大するのが典型的であることを示唆する。

骨ミネラルの特定の溶解度特性を生じるのは、ナノ結晶サイズ及び低い結晶度性と共にCa/P比である。そして、骨組織は、ミネラル吸収性細胞（破骨細胞）やミネラル産生性細胞（骨芽細胞）によって支配される一定の組織修復を受けることから、ミネラルの溶解度挙動は、これらの細胞活性の間の微妙な代謝バランスを保つのに重要である。

自然の骨ミネラルに精密に似せて造られる合成の骨移植物質は、自然の骨に代

わる有用な代替え品になることができる。許容される合成の骨は、自生の骨（患者の自身の骨）の入手可能性や採取の問題並びにウイルス性感染の危険のような

異系移植骨（死体からの骨）に伴う危険や合併症の問題を回避することができる。従って、移植片として用いるために自然の骨に精密に似たセラミック物質を合成しようとする試みが相当にあった。ヒドロキシアパタイトは、それが化学量論的であるとはいえ、一般に一層大きな結晶サイズを有する結晶形態が、骨中の自然発生ミネラルに化学的に最も近いことから、好適な選択である。

理想的な合成の骨移植片は、下記の性質を保持するのが望ましい：（１）ヒドロキシアパタイトのように化学的に生物学的適合し得るべきである；（２）移植片を、患者の自身の骨がその回りに癒着するまで、同じ場所にかつ完全にして置くために、構造上の保全性のある程度備えるべきである；（３）患者の自身の骨が外來の骨移植片に取って代わるように、吸収を可能にするために、可溶性形態にすべきである；及び（４）骨形成用骨芽細胞を刺激することができる骨増殖タンパク質のような生体分子を合成の骨物質中に組み込むことが必要になり得ることから、その物質を形成するのに用いられるプロセスを低い温度で行うことが望ましい。（Bone Morphogenetic Proteinsのような）骨増殖タンパク質のほとんどは熱過敏性であり、体温を越える温度においてそれらの生物活性を失う。

これらの要件の達成は、Ca/P比、結晶サイズ、結晶度、多孔度、密度、熱安定性及び物質純度のようなパラメーターが制御されるリン酸カルシウムアパタイト物質によって満足され得る。

Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine（ニューヨーク、Karger Pub. Co.、1991）においてLeGeros R. Z. は、ヒドロキシアパタイトの高結晶性形態が、溶液沈殿の後に高い温度（800°～1200℃）で焼結することによって製造されることを教示している。高温処理は、結晶サイズが数ミクロン程度で、Ca/P 1.67を有する極めて化学量論的なヒドロキシアパタイトを生じる。そのような高結晶性ヒドロキシアパタイトは、宿主組織に本質的に不溶性にさせる極めて小さい溶解度を有する。従って、それは生骨組織によって取って

代わられず、患者内に望ましくない程に長い期間の間残る。

ヒドロキシアパタイトは、また、初晶性リン酸カルシウム反応体の固体状態酸-塩基反応によっても生成される。そのようなアプローチは、時には反応不良で、均質でなくかつ結晶性ヒドロキシアパタイトを有意の含量で有する物質を生じる。

Constantzは、米国特許第4, 880, 610号において、高濃厚な濃リン酸とカルシウム源とを塩基及びヒドロキシアパタイト結晶の存在において反応させることによってリン酸カルシウムミネラルを製造することについて報告している。生成した生成物は、結晶形態のヒドロキシアパタイトミネラルを含有する多結晶質の物質である。同様に、Constantz等に係る米国特許第5, 053, 212号は、酸/塩基混合物の作業性及び混合性を向上させるために粉末酸源を使用することを開示しているが、米国特許第4, 880, 610号と同様の混合相リン酸カルシウム物質が報告されている。最近になって、Constantz等は、Science (267巻、1796~9頁(1995年3月24日))において、リン酸-カルシウム1水和物、 β -トリカルシウムホスフェート、 α -トリカルシウムホスフェート、及び炭酸カルシウムをリン酸ナトリウム溶液中で反応させてリン酸カルシウム物質をもたらすことから炭酸塩化されたアパタイトを形成することを報告したが、得られたリン酸カルシウム物質は、依然、自然発生の骨ミネラルに比べて、性質が実質的に一層結晶性である。同様に、Brown等は、米国再発行特許第3,322,211号において、結晶性テトラカルシウムホスフェート(Ca/P比2.0)と酸性リン酸カルシウムとを反応させることについて報告している。Liu等は、米国特許第5, 149, 368号において、結晶性リン酸カルシウム塩と酸性クエン酸塩とを反応させることを開示している。

これらの参考文献は、すべてリン酸カルシウムの結晶性固体の反応が結晶性形態のヒドロキシアパタイト固体を生じることを開示している。非晶質又は低結晶度のヒドロキシアパタイトブロック固体を製造することについては、ほとんど報告されていない、というのは、そのような製造において用いられる非晶質のリン酸カルシウムは、リン酸カルシウムの中で最も考えられない固体でありかつ

慣用の非晶質のリン酸カルシウムは、大部分は不活性でありかつ非反応性の固体であると考えられるからである。

従来技術における低結晶度のリン酸カルシウム物質の唯一の言及は、非晶質のリン酸カルシウムを、高結晶性ヒドロキシアパタイト化合物を通常高い温度条件下で形成する直接のブリカーサーとして用いることに焦点を合わせてきた。そのような高結晶性物質は、生理学的条件下で極めて不溶性であることから、合成骨用には不適當である。

例えば、Palmer等は、米国特許第4,849,193号において、酸性リン酸カルシウム溶液を水酸化カルシウム溶液と、両方の溶液を飽和に近くして、非晶質ヒドロキシアパタイト沈殿粉末を形成するように反応させることによって結晶性ヒドロキシアパタイト粉末を形成することを報告している。次いで、非晶質粉末を直ぐに乾燥させかつ700°～1100℃の高い温度で焼結して極めて高い結晶性のヒドロキシアパタイトを得ている。Brown等は、米国再発行特許第33,221号において、特にリン酸四カルシウム(Ca/P比2,0)の非晶質相と一層酸性(結晶性)のリン酸カルシウムの内の少なくとも一種とを反応させることによって歯科用セメント用の結晶性ヒドロキシアパタイトを形成することについて報告している。Tangは、米国特許第5,037,639号において、標準の非晶質リン酸カルシウムペーストを、歯を再ミネラル化するために使用及び適用することを開示している。Tangは、標準の不活性な非晶質リン酸カルシウムを、チューインガム、口すすぎ用水又は線り歯磨きに混合しかつそれらとして送達させるのに使用することを提案しており、該非晶質リン酸カルシウムは、口液に入る際に、結晶性フルオリド含有ヒドロキシアパタイトに転化し、これは歯エナメルを再ミネラル化するのに有用である。Simkissは、PCT/GB93/01519において、 Mg^{2+} イオン又はピロホスフェートのようなインヒビターを、非晶質のリン酸カルシウムに混合して、生組織中に移植するのに用いることを記載している。非晶質のカルシウム-マグネシウムホスフェートは、インヒビター、例えば Mg^{2+} イオンを周囲の身体液中に浸出させる際に、転化して結晶性ヒドロキシアパタイトになる。

自然の骨の性質によく似た低結晶度リン酸カルシウムを提供するのに加えて、

また、その物質を高力セラミックブロックの形態で得ることが望ましくなり得る。そのようなブロックは、造形し又は機械加工して所望の幾何学的形状にすることができる。該ブロックヒドロキシアパタイトを得る方法は、粉末にした物質を熱や圧力下でプレスして稠密化したブロックにすることを伴うのが典型的である。そのようなプレスした粉末ブロックは高力でなく、その物質の機械的性質を改良するために熱を加えると、その物質の化学的組成、結晶度を変え得及び／又は特にタンパク質又はその他の熱感応性成分が存在する場合には、その他の悪影響を及ぼし得る。本明細書中上に記載した手順の中で、そのようなヒドロキシアパタイト物質を調製工程から直接にかつ更なるプレッシング工程なしで提供することができるものはない。

骨中の自然発生ミネラルの性質に一層よく似た新規な合成の骨物質を開発する必要が依然ある。特に、低い温度で形成することができる、完全に生物吸収可能な、低い結晶度の、ナノメートルサイズの結晶である合成の骨物質を提供する必要が依然ある。更に、製造プロセスからブロック形態で得ることができかつ所望の形状に形成することができる高力かつ多孔度のセラミックヒドロキシアパタイトを提供する必要が依然ある。

発明の要約

本発明の目的は、容易に生物吸収可能でありかつ低い結晶度のリン酸カルシウムアパタイト物質を提供するにある。本発明のそれ以上の目的は、そのようなリン酸カルシウムアパタイトを粉末又はブロック形態で提供するにある。

本発明の目的は、自然発生骨物質の表面反応性によく似た表面を有する低結晶度リン酸カルシウムアパタイト固体を提供するにある。

本発明の別の目的は、低結晶度リン酸カルシウムアパタイト物質及びそれを容易に機械加工して所望の幾何学的形状にすることができる高力ブロックとして製造する方法を提供するにある。

発明の一態様では、低結晶度リン酸カルシウムアパタイトは、カルシウム及びホスフェートイオンを含む水溶液から低い結晶度のリン酸カルシウムを沈殿させ；低結晶度リン酸カルシウムを溶液から捕集し；及び低結晶度リン酸カルシウム

を、結晶成長を最小にしかつリン酸カルシウムアパタイトへの転化を助成するように選ぶ相対湿度及び温度において脱水することによって調製する。

本発明のリン酸カルシウムアパタイトは、アパタイト構造を保有しかつ構造及び組成がヒドロキシアパタイトに関係される。しかし、本発明のリン酸カルシウムアパタイトは、自然発生骨に一層よく似たカーボネート及びピロホスフェートリガンドを含むのが好ましい。更に、リン酸カルシウムアパタイト中のヒドロキシ含量は、ヒドロキシアパタイトにおいて認められる割合から実質的に存在しないまでに変わり得る。

「低結晶度」物質とは、広範囲の秩序をほとんど又は何ら持たない非晶質性物質及び／又はナノメートル又はオングストロームのオーダーの結晶性領域を示すナノ結晶性の物質を意味する。

好適な実施態様では、低結晶度リン酸カルシウムを金型中にキャストした後に脱水する。その他の好適な実施態様では、水溶液を、カルシウム対ホスフェート比約1.3～1.7の範囲、好ましくは1.5～1.68の範囲をもたらすように選ぶ。沈殿は、更にカーボネートイオンを含む水溶液で実施してもよい。更に別の好適な実施態様では、水溶液は、pH約6.0～約8.5の範囲、好ましくは約7.3～約7.5の範囲である。カルシウム及びホスフェートイオンを、速い添加、例として滴定によって水溶液中に導入してもよい。別の好適な実施態様では、捕集の工程は、ろ過、遠心分離及び沈降からなる群より選ぶ。

更に別の好適な実施態様では、水溶液は、加えて結晶化インヒビターを含む。インヒビターは、カルシウム及びホスフェートイオン源の合計の乾燥重量の約0.5重量%～約30重量%の範囲で存在させてよい。インヒビターは、カーボネートイオン、マグネシウムイオン、及びピロホスフェートイオンからなる群より選ぶ。

本発明の更に別の実施態様では、低結晶度リン酸カルシウムを溶けた状態で熟成した後に捕集する。熟成は、実質的に子供の骨、成人の骨又は年配者の骨と同様な組成を有するリン酸カルシウムを所望の通りに得る程の時間実施する。好適な実施態様では、熟成時間は、約1時間～約1年の範囲、好ましくは約2週間～約6カ月の範囲である。

本明細書中で用いる通りの「熟成」なる用語は、ブリーカーリン酸カルシウムを水溶液に、反応性、組成、結晶度及び結晶領域サイズを含み、これらに限定されないリン酸カルシウムの数多くの特性の内のいずれかに影響を与える時間接触させたままにするプロセスを意味する。

更に別の好適な実施態様では、脱水の工程を、温度約 1° ～約 50°C の範囲、好ましくは約 4° ～約 37°C の範囲で実施する。脱水は、選定した温度においてRH約55%～約99%の範囲内、好ましくは 25°C においてRH約60%～約70%の範囲内に調節した湿度において実施するのが好ましい。脱水は、約1週間～約1年の範囲の時間、好ましくは約2週間～約6カ月の範囲の時間、一層好ましくは約3週間～約4週間の範囲の時間実施する。

発明の更に別の実施態様では、骨再生タンパク質又は抗生物質のような生活性な分子をリン酸カルシウムアパタイト中に加入してよい。生活性な分子を水溶液中に又は捕集した沈殿中に導入した後脱水してよい。

発明の更に別の態様では、低結晶度リン酸カルシウムアパタイトは、カルシウム及びホスフェートイオンを含む水溶液から低結晶度リン酸カルシウムを沈殿させ；低結晶度リン酸カルシウムを溶液から捕集し；及び捕集した沈殿を凍結乾燥させて結晶成長を最小にしかつリン酸カルシウムアパタイトへの転化を助成することによって調製する。

発明の更に別の態様では、低結晶度リン酸カルシウムを、多孔度約 30 \AA ～約 100 \AA の範囲及び硬度約 20 VHN ～約 40 VHN の範囲を有する固体のブロック物質として提供する。

本明細書中で用いる通りの「ブロック固体」なる用語は、生成物を、粉末にした又は粒状固体に比べて、単一のケーキ又は片として得ることを意味する。

図面の簡単な説明

発明の説明を、図面を参照して行う。図面において、

図1は、発明の方法を例示するブロックダイヤグラムであり；

図2は、(a) 発明に従って調製したリン酸カルシウムアパタイト固体及び (b) ヒトの骨のx線回折図であり；並びに

図3は、発明の別の方法を例示するブロックダイヤグラムである。

発明の詳細な説明

本発明は、極めて生物吸収可能な低結晶度リン酸カルシウムアパタイト物質の新規な調製方法を提供する。リン酸カルシウムアパタイトは、微細な粉末として又は機械的強さの大きいブロック固体として調製することができる。本発明のプロセスは、低結晶度リン酸カルシウムを低結晶度リン酸カルシウムアパタイトブロック固体に、細孔サイズ、多孔度、組成及び結晶度を注意深く調節して転化する。その方法は、低結晶度リン酸カルシウムを沈殿及び捕集した後に、生成するリン酸カルシウムアパタイトセラミック固体の細孔サイズ、強さ及びマイクロ多孔度を調節するために管理した反応及び脱水を行うことを含む。その方法は、また、低結晶度リン酸カルシウムを沈殿及び捕集した後に、生成するリン酸カルシウムアパタイト粉末の粒径、結晶度及びマイクロ多孔度を調節するために凍結乾燥することを含む。重要なことは、そのプロセスは、周囲温度及び周囲以下の温度を含む低い温度で実施し得ることである。

本発明の方法は、また、化学組成の変更を可能にし、それにより生成物ナノ結晶性リン酸カルシウムアパタイトの生活性を調節するそれ以上のモードも提供する。本発明の合成の骨移植物質の生活性は、標準の結晶性リン酸カルシウムアパタイトに比べて、患者への溶解度が調節されることにより、増進される。望ましいことに、低結晶度リン酸カルシウムアパタイトの骨移植片は、骨が中で成長してそれに代わる最適な速度で再吸収することができる。低結晶度リン酸カルシウムアパタイトの溶解度は、Ca/P化学組成及び/又はナノサイズの結晶ミクロ構造を改質することによって変えることができ、これらは本明細書中に記載する通りにして調節することができる。低結晶度固体は、大概、匹敵し得る結晶性固体に比べて一層溶解性である。骨移植物質として用いる最終生成物の溶解度を調節することが可能であることにより、その物質の組成を、一層若い、一層高齢の又は異なる骨の部位用途用に生物相応するようにデザインすることができる。

発明の方法を、図1のフローダイヤグラムを参照しながら説明する。リン酸カルシウムの沈殿は、図1の工程10に示す通りに低い温度（0°～40℃）の水

溶液におけるカルシウム塩及びホスフェート塩の間の複分解によって行う。反応は、急速な反応及びリン酸カルシウムの沈殿を促進するpHにおいて行う。典型的なpH値は、約6.5～約8.5の範囲、一層好ましくは約7.3～約7.5の範囲である。沈殿は、加えてカーボネートイオン源を含んでよい。カーボネートイオンは、それが無ければホスフェートイオンが居住する部位を占め、それにより沈殿物のホスフェート含量を減少させるので、種々のCa/P比を有するリン酸カルシウムを調製するのに有用である。カーボネートリガンドをアパタイト構造中に組み込むことは、自然の骨に一層よく似た物質を調製する際に有用である。カーボネートイオンは、また、結晶化インヒビターとしても働くことができる（下記を参照）。これより、沈殿溶液中のカルシウム、ホスフェート及びカーボネートの相対量を調製することによって、物質の最終の組成を調製することができる。カルシウム対ホスフェート比は、1.3～約1.7の範囲が好適である。Ca/P比約1.67の化学量論性ヒドロキシアパタイトを有するのが、特に好適である。

沈殿物における低結晶度は、沈殿プロセスの速度及び期間を調製することによって得ることができる。低結晶度は、非晶質及びナノ結晶性の両方の構造を含む。低結晶度リン酸カルシウムは、溶液から、初期の沈殿が急速な条件下で沈殿させる。急速な沈殿は、多くの極端に小さいリン酸カルシウム核を形成することになる。加えて、急速な結晶又は結晶粒成長は、各々の結晶粒内に一層多くの欠陥を生じることになり、それによりまた溶解度を増す。急速に形成する沈殿物はナノ結晶性でありかつ変化しやすいホスフェート（及びカーボネート）環境に非常に富み、かかる環境はそれらに非常に高い表面反応性を与える。スペクトルの極端部において、結晶又は結晶粒成長は非常に急速であり欠陥密度は非常に有意であるので非晶質リン酸カルシウムが生じる。これらの物質は広範囲の構造を持たないが、オングストロームスケールで測定する場合に、均質である。ナノ結晶性及び非晶質沈殿物の組成は非常に類似しているように見えかつ沈殿条件が異なることによって強く変化しない。

本明細書中で用いる通りの「変化しやすい表面」なる用語は、物質又は粒子の表面が反応性でありかつ隣接する表面又は物質と反応して物質の化学組成、結晶

度及び結晶領域サイズを変えることができることを意味する。

リン酸カルシウムアパタイトの熱力学的に好都合な結晶性形態は、反応速度を低下させることによって増進される。従って、確実に非晶質又はナノ結晶性沈殿物を得るために、反応速度を増大させる工程を採用することができる。カルシウム源とホスフェート源とを急速に混合することは、不安定な相を生成物として形成するのに好都合である。各々のイオンが正しく並列して固体を形成するために反応時間を一層与えると、一層熱力学的に好都合な結晶性及び安定性の構造を生じることになる。更に、核形成されたアパタイトが結晶化するのを防ぐために、カルシウムイオン及びホスフェートイオンを別々に溶液中に調節した方式で導入するのが好適になり得る。例えば、カルシウムイオン及びホスフェートイオンを適当な温度及びpHの溶液中に滴定によって導入し、それにより形成されるリン酸カルシウムの量を制限することができる。極めて濃厚な又は飽和に近い溶液を使用することでもまた一層急速な反応を確実にする。好適なカルシウムイオン源は、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、 CaCO_3 、 CaCl_2 及び酢酸カルシウム($\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$)を含む。好適なホスフェートイオン源は、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 NaH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 及び $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ を含む。反応は、周囲温度又は周囲以下の温度で実施することができるが、一反応体の濃度を増大させる近沸点の温度が、反応速度を増大させることの可能な手段である。

一旦沈殿物が形成されたら、沈殿物を図1の工程12に示す通りに母液から捕集する。捕集は、ろ過、遠心分離及び沈降を含み、これらに限定しない任意の慣用方法によって実施してよい。好適な捕集方法はろ過であり、これはケーキ様非晶質ゲルをもたらす。捕集工程の後に又は捕集工程と同時に、ゲルを図1の工程14に例示する通りに未反応の溶液イオンを含む微量の母液を除くために洗浄してよい。その物質は、好ましくはろ液にイオンが無くなるまで蒸留水で洗浄してよい。

本発明のブロック固体リン酸カルシウムアパタイトを調製するためには、捕集したゲルを、次いで図1の工程16に例示する通りに疎水性金型の中にキャストする。金型充填工程を容易にするために、更なる水(5~80重量%)をケーキ

様リン酸カルシウムゲルに攪拌又は混合しながら加えて注型可能なコンシステンシーを得てもよい。金型に充填し、閉じ込められたガス（気泡）を除くのが好ましい。これは、超音波により又は減圧することによって行ってもよい。金型は、ゲルに非付着性であるのが好ましい。金型は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）で造ることができる。ゲルを金型から容易に剥離することは、クラッキングや乾燥する間に内部応力が形成するのを防ぐのを助ける。キャストにおける応力及びクラッキングの低減は、高力の固体ブロック生成物を形成する場合に、望ましいことである。生成物物質を粉碎して粒状形態にする場合には、クラッキングを防ぐための更なる工程は必要としないかもしれない。また、金型の幾何学的形状及びサイズは、乾燥する間のクラッキングを最少にするのに役割を果たすことが観察された。金型が大きい程かつ高剥離塗料を持たない金型は、クラックしかつ生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の機械的強さを減少させる傾向にある。

セラミック様リン酸カルシウムアパタイトブロック固体物質は、表面が強く相互作用している成形したリン酸カルシウムゲルの脱水及び反応性会合によって得られる。リン酸カルシウムゲルは、この段階で依然反応性でありかつ反応してリン酸カルシウムアパタイト固体を形成することになる。この趣意で、ゲルを、図1の工程17に例示する通りに、 $0^{\circ} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $4^{\circ} \sim 37^{\circ}\text{C}$ の範囲の低い温度でかつ調節した湿度においてゆっくり脱水する。湿度を選定した温度においてRH約55%～約99%の範囲に保つ。湿度は、慣用の技術及び市販されている湿度チャンバーを使用して調節する。また、周囲条件を、周囲湿度及び／又は温度が有意に変動しない環境において用いるのがよいことも観察された。

脱水及び反応の速度は、この点で大規模の結晶化を防ぐように制御するのが望ましい。そのプロセスは、数週間～約1年までの期間かけて実施する。反応／脱水時間が長い程、付随してリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の密度及び機械的強さが増大する。これより、温度が低い程かつ相対湿度が高い程、大概そのプロセスに好都合になる、というのはそれらが乾燥、故に反応時間を長引かせるからである。乾燥は、1～3日かけて行うことができるが、生成物は、クラックして機械的強さを弱めるために、大概不満足である。乾燥時間は、1週間より

も長くするのが好適である。

生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体は、極めて反応性、高力の物質である。その物質を機械加工して所望の形状にし、こうしてその物質を移植手段として用いるために容易に適応可能にさせることができる。反応性が高いことは、生物再吸収が高いことを示唆する。本発明のリン酸カルシウムアパタイトブロック固体は、移植物質用に許容し得るのが認められる慣用の範囲に匹敵し得る硬度及びマイクロ多孔度を保有する。平均多孔度は、約30～100Åの範囲である。硬度は、約20～40VHNの範囲である。ブロック固体は、プレスした粉末コンパクトに比べて、強さ及び硬度が大きい。更に、慣用のプレスした粉末コンパクトは、高温処理しなければそれらの強さを保たず、高温処理は、コンパクトの組成及び結晶度を変える。

所望ならば、固体ブロックを粉砕して低結晶度リン酸カルシウムアパタイト粉末を得てもよい。粒径が約250 μ m～約0.5mmの範囲の粉末を意図する。

生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体は、自然の骨の組成及び結晶度の両方にごく近づく。図2は、(a)自然発生のヒトの骨及び(b)発明に従って調製したリン酸カルシウムアパタイト固体のx線回折図(XRD)を示す。XRD図形を比較することにより、リン酸カルシウムアパタイトが、ヒトの骨に、結晶度(XRDピークの鋭さによって示す通り)及び組成(ピーク位置及び強さによって示す通り)の両方において良く似ていることが明らかである。

発明の好適な実施態様では、沈殿物を、図1の随意の工程18に示す通りに、必要に応じて熟成した後に、ゆっくり脱水する。熟成は、沈殿物を水溶液に管理した条件下である期間接触させることを伴う。溶液は、蒸留水が典型的であるが、カルシウム、カーボネート、ホスフェート含有溶液のようなイオン性溶液を用いてもよい。熟成は、終局的に要求される多孔度及び組成を有するセラミックを得るために、ゲルナノ結晶をバルク及び表面変換し並びにそれらのサイズを調整することを目指す。熟成は、骨のエージングと同様のプロセスである。カーボネートが母溶液中に存在する場合に沈殿及び熟成する間に、カーボネートがアパタイト構造に入ることができ、若い又は老齢の骨物質に相当する異なるアパタイト組成を得ることができる。これより、熟成は、リン酸カルシウムゲルの反

応性及び組成に影響を与える。

熟成には、結晶度の増大、変化しやすいホスフェート環境の減少及びカーボネート環境の増大が伴う。通常、熟成時間が長くなる程、結晶サイズの増大は大きくなりかつリン酸カルシウム物質の表面反応性の低下は大きくなる。また、熟成が進行するにつれて、物質のカーボネート含量は増大しかつ物質の HPO_4^{2-} 含量は減少する。

熟成は、約1時間～約1年までの範囲の時間行うことができる。熟成の時間は、特定のエージの骨の組成に近いリン酸カルシウムアパタイトを得るように選定することができる。例えば、約2～3日間熟成すると、子供の骨と同様の組成を有するリン酸カルシウムアパタイトを生じることが観測された。同様に、1～6カ月及び6～12カ月熟成すると、組成がそれぞれ成人の骨及び年配者の骨と同様の生成物を生じる。インヒビター（下記に示す）の存在又は不存在もまた好適な熟成時間に影響を与えることになる。本発明の別の好適な実施態様では、初期の核形成の後の結晶成長を抑制する方法を提供する。アパタイト結晶の連続している成長を抑制する添加剤を、図1の随意の工程19に示す通りに、沈殿溶液に加える。発明の方法において有用な典型的なインヒビターは、 Mg^{2+} 、カーボネート及びピロホスフェートイオンを含み、これらにいささかも制限しない。マグネシウムイオンを、望ましくはカルシウム溶液に加えてよく及び／又はピロホスフェート又はカーボネートイオンをホスフェート溶液に加えてもよい。インヒビターは、単一で用いても或は互いに組み合わせて用いてもよい。リン酸カルシウム系において結晶化を抑制するのが知られているその他の添加剤は、本発明の意図の範囲内である。インヒビターは、リン酸カルシウムアパタイトの結晶成長を抑制するのに有効な量で加える。典型的な量は、カルシウム及びホスフェート源の合計の乾燥重量の約0.5重量%～約30重量%の範囲である。インヒビターの有効な量は、使用する特定のインヒビターに応じて変わることになる。例えば、炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)は多量(30重量%)に加えるのがよいのに対し、有効になるのに要求し得るマグネシウムイオンの量は、一層少なくてよい。

発明の別の方法では、リン酸カルシウムアパタイトを微細粉末として得ること

ができる。その方法を図3を参照しながら説明する。工程10の通りのリン酸カルシウム固体の沈殿、工程12の通りの母液からの沈殿物の収集及び工程14の通りの固体の洗浄を上記した通りに実施する。微細な粉末は、工程30に示す通りのプロセスにおいてこの点で沈殿物を凍結乾燥することによって得ることができる。凍結乾燥は、結晶化又はそれ以上の反応が起きないように、沈殿物の乾燥を低い温度で可能にすることから、用いられる。これより、凍結乾燥された粉末は、沈殿物の反応性部位及び非晶質結晶状態を保留する。

発明の方法に従えば、リン酸カルシウム沈殿物を直ぐに収集してろ過する。この工程を、収集した沈殿の低結晶度状態状態を保存するように、冷蔵庫中で又は周囲以下の温度で行うのが好適である。収集は、典型的には、重力ろ過、真空ろ過、沈降又は遠心分離を含み、これらにいささかも限定しない任意の慣用の手段によって行うことができる。収集した沈殿はゼラチン状であり上記した通りに蒸留水で1回以上洗浄する。

洗浄した沈殿を、次いで直ぐに、例えば液体窒素中に浸すことによって凍結させるが、これに限定しない。凍結する際に、沈殿物は凍結させたまま、乾燥させて同伴される液の大部分を除く。この手順は、凍結された沈殿を真空チャンバーの中に所定の時間入れることによって行ってもよい。凍結-乾燥は、液体窒素温度で12~78時間の範囲の時間、好ましくは約24時間かつ 10^{-3} ~ 10^{-5} トルの範囲の真空下で行われるのが典型的である。凍結乾燥において典型的に用いられる極低温は、物質のそれ以上の結晶化を抑制することから、好適な方法は凍結乾燥を含む。その結果、それによって得られるリン酸カルシウムアパタイト粉末は、極めて微細な自由流動性の粉末である。

別の実施態様では、生活性分子を、図1の随意の工程20に示す通りに、ゲルに加えてもよい。骨再生用タンパク質（ERP）をリン酸カルシウムアパタイト粉末又はブロック固体中に加入することを意図する。ERPは、骨成長の速度を増大させかつ骨治癒を促進するのが立証された。結晶性不良なリン酸カルシウムアパタイト及びERPを含む骨移植片は、本発明のリン酸カルシウムアパタイトを単独で用いる骨移植片に比べて、骨治癒を更に一層速く促進することが期待される。ERPの効能は、結晶性不良なリン酸カルシウムアパタイトの溶解度を、

それがBRP、カルシウム、及びリンを骨成長について最適な用量で送達する速度で溶解するように調節することによって、更に増進される。そのようなBRPを加入する方法は、蒸留水の代わりに、BRPを含有する工程10におけるリン酸カルシウムイオンを分解するための緩衝溶液をタンパク質活性を維持するその最適なpHで混合することを含み、これに限定されない。BRPの例は、下記を含み、これらにいささかも限定されない：Transforming Growth Factor-Beta、Cell-Attachment Factors、Endothelial Growth Factors、及びBone Morphogenetic Proteins。そのようなBRPは、現在、マサチューセッツ、ケンブリッジ在のGenetics Institute；カリホルニア、パロアルト在のGenentech；及びマサチューセッツ、ホプキントン在のCreative Biomoleculesによって開発されている。別法として、BRPを、る過工程12の後にリン酸カルシウムゲルと混合してもよい。

また、抗生物質又はそれらの助剤をリン酸カルシウムアパタイト粉末又は固体中に加入することも意図する。臨床の点から、骨移植外科学から起きる主要な関係の一つは、術後の炎症又は感染を制御したい要求である。結晶性不良なリン酸カルシウムアパタイト及び抗生物質を含む骨移植片は、手術部位における局部感染の機会を減少させ、感染のない、これより一層速い骨治療プロセスに寄与することが期待される。抗生物質の効能は、結晶性不良なリン酸カルシウムアパタイトの放出を、それが抗生物質ペプチド又はその活性な成分を最も有効な用量で組織修復部位に送達する速度で溶解するように調節することによって、更に増進される。抗生物質の例は、下記を含み、これらにいささかも限定されない：ペニシリン、クロルテトラサイクリン塩酸塩（オーレオマイシン）、クロラムフェニコール及びオキシテトラサイクリン（テラマイシン）。骨組織修復について最適な条件を助成する際に必要な成分の全部又はほとんどを局所送達するために、抗生物質、大概ポリペプチド及び骨再生用タンパク質の両方を、本発明の結晶性不良なリン酸カルシウムアパタイト物質と混ぜ合わせてもよい。

例は、発明の例示として挙げるものであり、いささかも発明を制限するものと

して解釈されることを意図しない。

例1、本例は、発明の方法に従うリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の典型的な形成を例示する。

沈殿、オルトリン酸水素ジナトリウム ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 218 g を蒸留水 1200 ml に溶解した溶液及び硝酸カルシウム [$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$] 70 g を蒸留水 500 ml に溶解した溶液を調製した。カルシウム溶液をホスフェート溶液中に室温でかつ攪拌しながら急速に流し込んだ。沈殿は即座でありかつ実質的に完全であった。沈殿物の pH を、酸性リン酸カルシウムの形成を避けるために、水酸化ナトリウムを加えることによって調整して 7.4 にする。沈殿物を直ぐにその母液から Buchner フィルター（全表面約 0.1 平方 m を有する）を通してろ過することによって分離し、かつ蒸留水約 3 リットルで洗浄した。低結晶度リン酸カルシウムのゲルケーキが紙上に得られる。

低い温度におけるセラミック様ブロック固体の形成、ろ過及び洗浄した後に、適当な量の蒸留水（5～80 重量％）をゲル沈殿物に加えた。ゲルを数分間力強く高速攪拌することによって均質化した。それを、次いでポリテトラフルオロエチレン（PTFE）金型（直径 60 mm：高さ 22 mm）中にキャストし、かつゲル中に閉じ込められた気泡を解放するために数分間超音波処理した。

金型を、チャンバー内で調節した温度（5°～37℃）及び湿度（RH10～95％）において乾燥させた。サンプルは、乾燥しかつそれらの水のほとんどを解放する際にゆっくり縮んだ。サンプルの乾燥及び収縮速度は、初めの水含量に依存する。その物質は、乾燥時に硬化しかつガラス状になった。それは、残留水約 10％を含有した。稠密なペレット（アパタイトの理論密度の 60％）を得ることができた。

ペレットの二軸曲げ応力値は約 4 MPa であり、かつ微小硬度テストについて約 20 VHN であった。サンプルのマイクロ細孔のサイズは、平均 30～100 Å であった。これらの性質は、骨移植片移植用に許容し得ることが知られている範囲に匹敵し得る。細孔サイズ 30～100 Å が、タンパク質吸収、セル固定及び増殖について有用である。

例2～4. これらの例は、例1に記載する通りにして実施しかつ異なる脱水時

間が生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の硬度に与える作用を例示する。

表1. 異なる乾燥時間を用いたブロック固体アパタイトの調製.

番号	温度 (℃)	相対湿度 (%)	脱水時間 (日)	硬度 (VHN)
2	4	85～95	～14	17
3	25	60～70	～8	17
4	50	20～30	～3	微小クラック

脱水時間を一層急速にすると、ブロック固体の機械的性質の悪化を生じたことが認められるものと思う。

例5. 本例は、インヒビターを用いたリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の典型的な形成を例示する。

例1の調製方法に従い、かつ物質の粒径、これより細孔サイズを小さくするために、いくつかの結晶成長インヒビターを沈殿及び熟成溶液 (CO_3^{2-} イオン、 Mg^{2+} イオン、及び $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ イオン) に別々に又は同時に加入することができる。

CO_3^{2-} イオンを加える場合には、典型的には炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) 80 g をホスフェート溶液に加えた。 Mg^{2+} イオンを加える場合には、典型的には塩化マグネシウム ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 1.25 g をカルシウムイオン溶液に加えた。 $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ イオンを加える場合には、典型的にはピロリン酸ナトリウム ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) 1 g をホスフェート溶液に加えた。

これらの結晶成長インヒビターの影響は、x線回折図上で明らかであった。バンドは、例1において得られたサンプルよりも広くかつ結晶度が極めて不良の特性を示した。

IR分光測定は、 CO_3^{2-} バンドを示した。これより、カーボネートは、リン酸カルシウムアパタイト生成物中に加入されていた。カーボネート位置は、骨物

質において認められるものに類似していた。2つのカーボネートバンド873及び879 cm^{-1} を、それぞれタイプA及びタイプBカーボネートに割り当てた。866 cm^{-1} における第三のカーボネートバンドを、主に粉末の表面上にある変化するやすいカーボネート種に割り当てた。凍結乾燥された結晶の比表面積は、120 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ に達した。

セラミック様物質を、例1に記載する方法によって得た。マイクロ細孔サイズは110 Åであり、曲げ応力値は3.5 MPaでありかつ微小硬度は35 VHNであった。一般に、インヒビターを使用すると、インヒビター無しで得られた固体に勝る機械的強さの増大した固体ブロック生成物を生成することが観測された。

例6～8、これらの例は、例5に記載する通りにして実施しかつ異なるインヒビターが生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の性質に与える作用を例示する。

表2. 異なるインヒビターを用いたブロック固体アパタイトの調製。

番号	インヒター	加熱インヒター (g)	結晶サイズ (Å)	比表面積 (m^2/g)	CO_3^{2-} 含量 (重量%)	硬度 (VHN)
6	CO_3^{2-}	NaHCO_3 (80)	255	76	1.2	28.9
7	CO_3^{2-} , Mg^{2+}	NaHCO_3 (80), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.25)	200	80	1.5	30.4
8	CO_3^{2-} , Mg^{2+} , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	NaHCO_3 (80), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (1.25) $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1)	200	88	1.8	32.4

インヒビターを使用すると、硬度の増大を生じたことは容易に明らかである。更

に、種々のインヒビターを選定することは、所望の硬度、カーボネート含量、結晶サイズ及び比表面積を選定することを可能にする。これらのサンプルには熱成

を施さなかったことを注記する。

例9～12、これらの例は、例5に記載する通りにして実施しかつ異なるインヒビターが生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体の性質に与える作用を例示する。

表3、異なる熟成時間を用いたブロック固体アパタイトの調製。

番号	熟成時間 (日)	比表面積 (m^2/g)	Ca/P 比	CO_3^{2-} 含量 (重量%)
9	10	92	1.63	4.3
10	100	117	1.66	5.7
11	250	120	1.72	6.7

熟成が生成するリン酸カルシウムアパタイトブロック固体のカーボネート含量を有意に増大させることは容易に明らかである。これらの結果は、更に、カルシウム／ホスフェート比を所望の通りに変えることができることを立証する。

例12、本例は、発明の方法に従うリン酸カルシウムアパタイトの微細粉末の形成を例示する。

カルシウム及びホスフェートイオン溶液を例1の通りにして調製しかつ一緒にした。沈殿を例1の通りにして捕集しかつ洗浄した。

捕集した後にかつ乾燥する前に、回収された固体を凍結乾燥して自由流動性固体になり、粒径及び化学組成を調べた。化学分析して、Ca/P=1.45であり、これは非化学量論性アパタイト相を特性表示するものであった。

凍結乾燥された粉末をx線回折して、結晶性不良を示し、骨物質に見られるのに類似した広いピークの外観を有する。アパタイト構造のピーク211、002、310、222、及び213を識別することができる。透過電子鏡検法によって観測される粒子は、細長いプレート様結晶で、不規則な形状（平均の長さ約300Å）を有していた。

IR分光測定は、合成アパタイト及び骨ミネラルのスペクトルが類似しており、アパタイト性環境における PO_4^{3-} による吸収バンドを有する。加えて、骨ミ

ネラルに見られるのに類似した非アパタイト性の変わりやすい環境が、 610 及び 530 cm^{-1} において観測される。この最後のバンドは、 HPO_4 イオンによるものである。

比表面積は、 $100\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$ であり、骨ミネラル結晶について推定される比表面積と同様であった。水銀多孔度測定法 (porosimetry) は、均一なマイクロ細孔分布を示し、平均細孔直径約 $30\sim100\text{ \AA}$ を有していた。この微孔質は、タンパク質を加入するのに好都合であると思われる (下記を参照)。

例 13、本例は、骨物質に向かい合って近いカーボネートアパタイトを得るために、沈殿を熟成することを例示する。

カーボネートイオンは、骨ミネラルの第三の主要な構成成分である。熟成は、骨物質の特性に一層近い特性を有するカーボネート化されたアパタイトを調製することを可能にした。

例 2 に従って得られた沈殿を母溶液中に 1 時間～1 年の範囲の種々の期間熟成させたままにした。沈殿直後に吸収されたカーボネートイオンの量は非常に少なく (1～2%)、カーボネートイオンのほとんどは、沈殿を母溶液中で熟成する間に加入された (1 カ月でカーボネート 6%)。カーボネートイオンは、骨ミネラルにおけるのと同じ部位を占めていた。カーボネートイオンの加入は、 HPO_4^{2-} 含量の減少、アパタイトの結晶度の増大及び変わりやすい非アパタイト性環境の量の減少に関係付けられた。1 カ月熟成した後に得られたサンプルは、ヒトの骨ミネラルと同様であった。

これらのサンプルは、例 1 に記載するプロセスに従う固体物質を与えた。それらは、曲げ強さ 2.5 MPa 、微小硬度 2.5 VHN 及び平均 105 \AA のマイクロ細孔サイズを特徴とした (インヒビター 3 及び熟成時間 100 日)。

例 14、本例は、タンパク質をリン酸カルシウムアパタイトブロック固体中に加入することを例示する。

例 1 の調製方法に従って、牛血清アルブミンを種々の量でアパタイトゲル中に、アルブミン / (アルブミン + アパタイト) の比 0.5～50 重量% の範囲で加入した。

高速攪拌した後に、セラミックを例1の方法に従って調製した。最も高いアルブミン濃度（50％）を有するサンプルに関し、ペレットを水中に浸漬した後50時間以内に約8％が放出された。残り（42％）は、セラミックを酸性媒体中に完全に溶解することによって放出させることができたにすぎなかった。

発明のその他の実施態様は、当業者にとり、本明細書を検討しかつ本明細書中に開示する発明を実施することから明らかになるものと思う。明細書及び例は、単に例示にすぎないと考えべきであり、発明の真の範囲及び精神は下記の請求の範囲に示すものであることを意図する。

【図1】

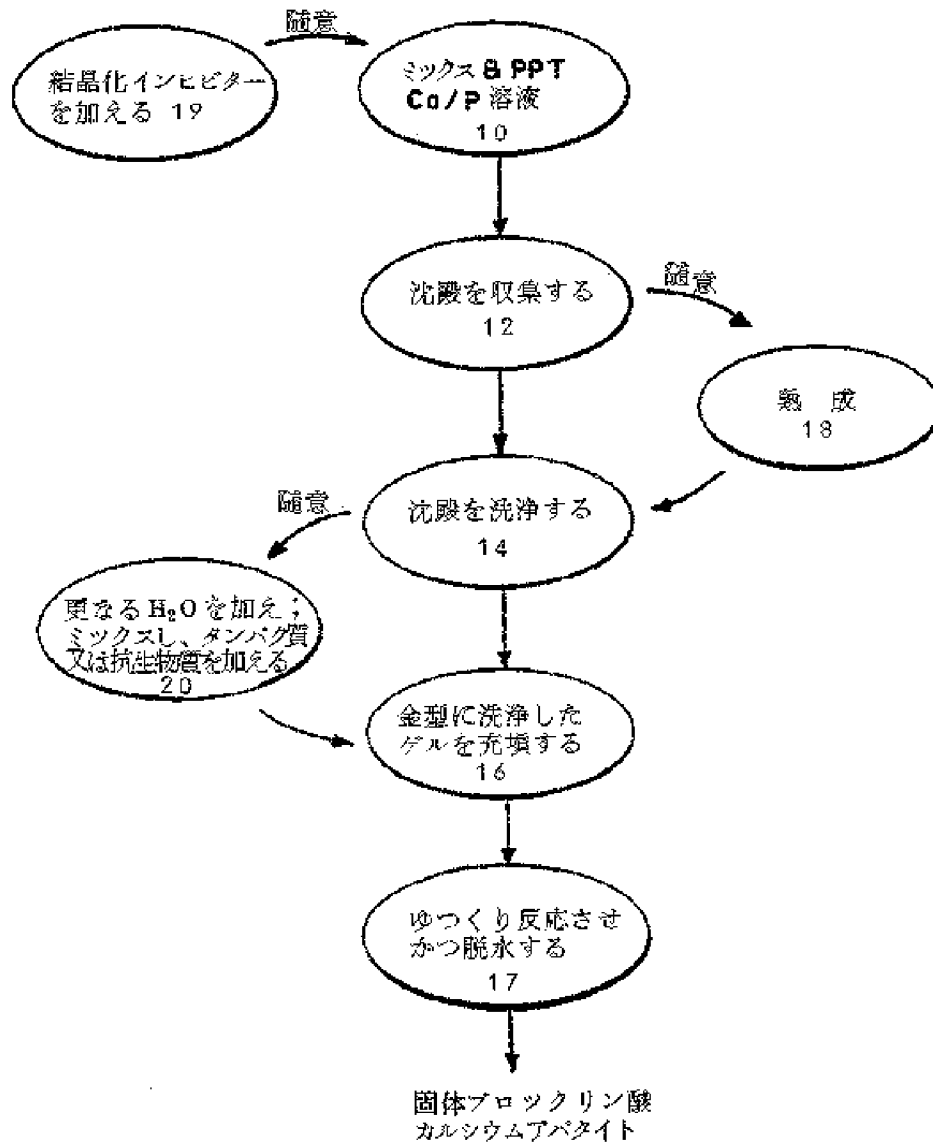


FIG. 1

【図2】

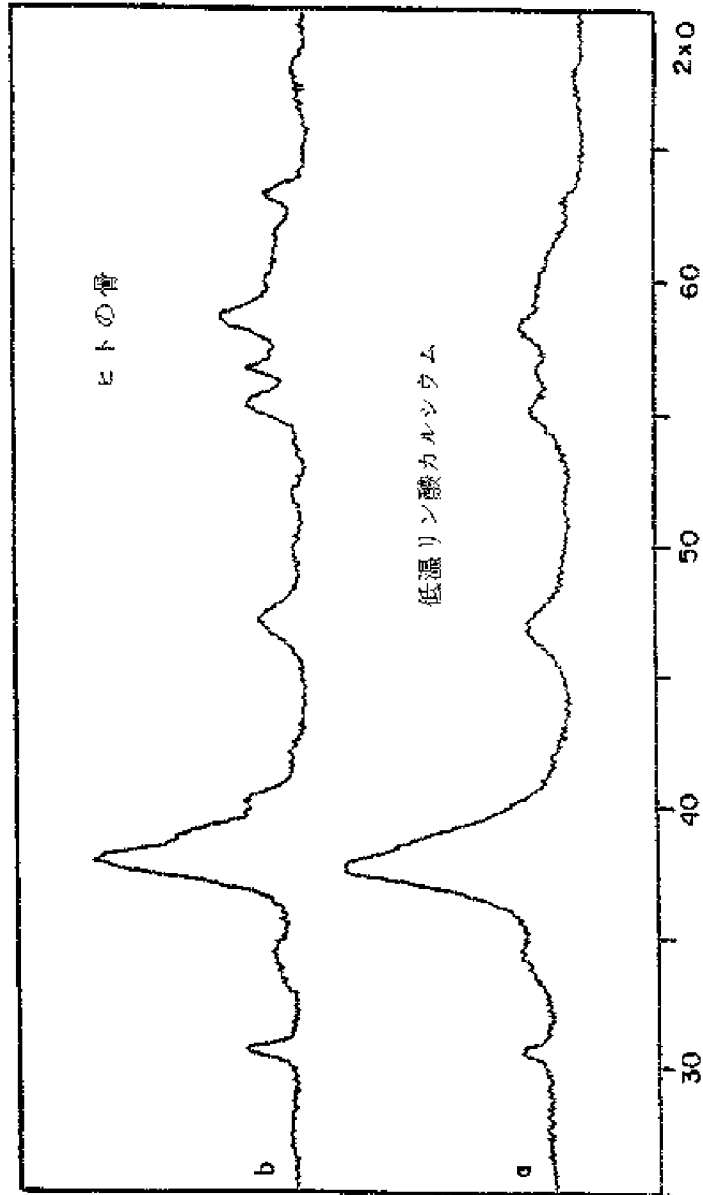


FIG.2

【図3】

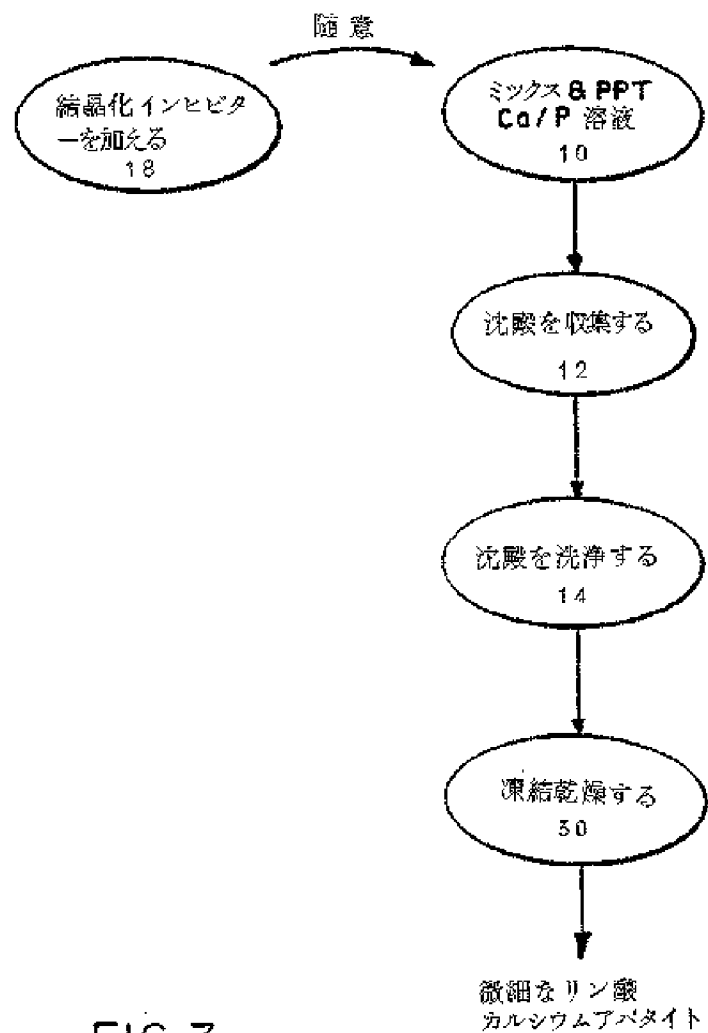


FIG.3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 96/17871		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C01B25/32 A61L27/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C01B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 02412 A (UNIVERSITY OF READING) 3 February 1994 cited in the application see abstract see page 4, paragraph 1; claims 1-4,6 ---	1,6,7, 11,13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 10, 5 September 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 73954v, page 379; KPO02026850 see abstract & S.S. BARTON ET AL.: "Colloid Interface Sci., (Proc. Int. Conf.), 50th 1976, 3", KERKER, MILTON. ACADEMIC, NEW YORK, N. Y., US see page 71 - page 79 --- -/--	1,14,35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family numbers are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other state-of-the-art documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 March 1997		Date of mailing of the international search report 21.03.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 2938 Patendaan 2 NL - 2209 EV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3940, Tx. 51 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3046		Authorized officer Brebion, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Date: Int. Application No.

PCT/US 96/17871

C/(Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 26, 23 December 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 110373f, page 10348; XP002026851 see abstract & CALCIFIED TISSUE RES., vol. 2, no. 1, 1968, pages 38-48, E. D. EAMES ET AL.:	
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 24, 10 December 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 218168j, page 386; XP000158844 see abstract & DENT. MATER. J., vol. 9, no. 1, 1990, pages 58-69, K. ISHIKAWA ET AL.:	
A	--- US 4 157 378 A (K. TOMLINSON ET AL.) 5 June 1979 see example 8 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/US 96/17971

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9402412 A	03-02-94	AU 4579893 A ZA 9306231 A	14-02-94 22-12-93
US 4157378 A	05-06-79	GB 1460581 A AU 6437574 A BE 809551 A CA 1028826 A CA 1023667 A CA 1054060 A DE 2400721 A FR 2213766 A NL 7400443 A SE 420264 B SE 429097 B SE 7702038 A US 4048300 A US 4108980 A US 4139599 A	06-01-77 10-07-75 02-05-74 04-04-78 03-01-78 08-05-79 28-11-74 09-08-74 15-07-74 28-09-81 15-08-83 24-02-77 13-09-77 22-08-78 13-02-79

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L, U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 アイオロバ, マライア

アメリカ合衆国 02146 マサチューセッツ, ブルックライン, シーウォール アベニュー 123

(72)発明者 トフィギ, アリ

アメリカ合衆国 02178 マサチューセッツ, ベルモント, ウェイバリー ストリート 204

【要約の続き】

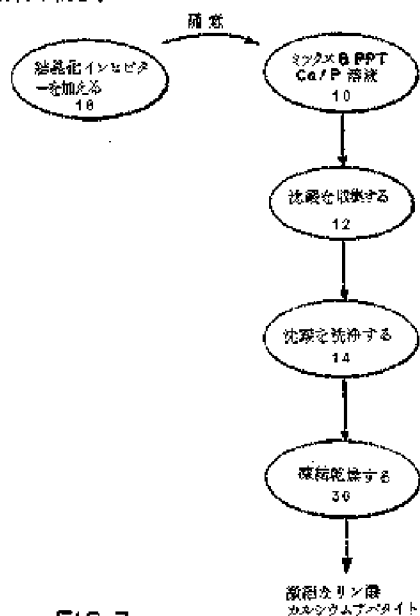


FIG. 3

Synthesis of reactive amorphous calcium phosphates

Publication number: JP11511722 (T)

Publication date: 1999-10-12

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- **international:** **A61F2/28; A61F2/30; A61K9/20; A61L24/02; A61L27/00; A61L27/12; A61L27/38; A61L27/42; C01B25/16; C01B25/32; A61F2/00; A61F2/02; A61F2/46; A61F2/28; A61F2/30; A61K9/20; A61L24/00; A61L27/00; C01B25/00; A61F2/00; A61F2/02; A61F2/46; (IPC1-7): A61L27/00; C01B25/32**

- **European:** **A61F2/28; A61F2/30C; A61K9/20H2; A61L24/02; A61L27/12; A61L27/38; A61L27/42E; C01B25/16; C01B25/32; C01B25/32A; C01B25/32F; C04B28/34H**

Application number: JP19960535130T 19960520

Priority number(s): WO1996US07273 19960520; US19950446182 19950519

Also published as:

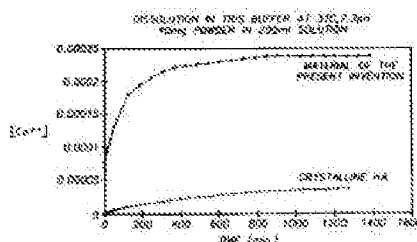
JP4260880 (B2)
US5683461 (A)
US6214368 (B1)
US5650176 (A)
US5676976 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 11511722 (T)

Abstract of corresponding document: **US 5683461 (A)**

The present invention provides a novel process for converting a standard inert amorphous calcium phosphate precipitate into highly reactive amorphous solids. The amorphous solids can be used to react with other calcium phosphate solids to form a poorly-crystalline synthetic hydroxyapatite that provides both bioactivity and structural integrity. This novel amorphous material can be reacted with other calcium phosphates at or below 37 DEG C. to form a bone-like material consisting of poorly crystalline hydroxyapatite.



.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide